



Ruj. Kami: (11) dlm. BPFK/PPP/07/25 Jld. 3
Tarikh : **19 JUL 2019**

SEMUA PEMEGANG PENDAFTARAN

**SEMUA PERSATUAN BERKENAAN
(SEPERTI DI SENARAI EDARAN)**

Tuan/ Puan,

**PERATURAN-PERATURAN KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984
ARAHAN PENGARAH KANAN PERKHIDMATAN FARMASI BILANGAN 11 TAHUN
2019: DIREKTIF UNTUK SEMUA PRODUK YANG MENGANDUNGI
HYDROCHLOROTHIAZIDE TERMASUK KOMBINASI: PENGEMASKINIAN SISIP
BUNGKUSAN DAN RISALAH MAKLUMAT UBAT UNTUK PENGGUNA (RiMUP)
DENGAN PENAMBAHAN MAKLUMAT KESELAMATAN BERKAITAN *NON-
MELANOMA SKIN CANCER***

Adalah saya merujuk kepada Arahan Bilangan 11 Tahun 2019 oleh Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi.

2. Dimaklumkan bahawa Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi, Kementerian Kesihatan Malaysia dalam Arahan Bilangan 11 Tahun 2019 telah bersetuju untuk menambah maklumat keselamatan berkaitan *non-melanoma skin cancer* bagi semua produk yang mengandungi hydrochlorothiazide termasuk kombinasi seperti pada surat arahan Bil.(11) BPFK/PPP/07/25 Jld.3.

3. Pihak pemegang pendaftaran adalah diarahkan untuk mematuhi keperluan tersebut.

Sekian, terima kasih.

“BERKHIDMAT UNTUK NEGARA”

Saya yang menjalankan amanah,

(DATIN DR. FARIDAH ARYANI BINTI MD. YUSOF) RPh 1197

Pengarah
Bahagian Regulatori Farmasi Negara
Kementerian Kesihatan Malaysia

AAG/nb/PPP/PR/100719

AAG/nb
✉ azizahag@npra.gov.my/nurhidayah@npra.gov.my
☎ +603 - 7883 5521/5526
☎ +603 - 7958 1312



**ARAHAN DI BAWAH PERATURAN 29 PERATURAN – PERATURAN
KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984**

BILANGAN 11 TAHUN 2019

**PENGEMASKINIAN SISIP BUNGKUSAN DAN RISALAH MAKLUMAT UBAT
UNTUK PENGGUNA (RiMUP) BAGI SEMUA PRODUK YANG MENGANDUNGI
HYDROCHLOROTHIAZIDE TERMASUK KOMBINASI DENGAN MAKLUMAT
KESELAMATAN BERKAITAN *NON-MELANOMA SKIN CANCER***

TUJUAN

- 1.1 Arahan ini dikeluarkan oleh Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi di bawah Peraturan 29 (1) Peraturan-peraturan Kawalan Dadah dan Kosmetik 1984.
- 1.2 Arahan ini ditujukan kepada semua pemegang pendaftaran produk yang mengandungi hydrochlorothiazide termasuk kombinasi bagi mengemaskini sisip bungkusan dan risalah maklumat ubat untuk pengguna (RiMUP) dengan maklumat keselamatan berkaitan *non-melanoma skin cancer*.

LATAR BELAKANG

- 2.1 Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) dalam mesyuarat kali ke **336** pada **4 Julai 2019** telah membuat keputusan bagi semua produk yang mengandungi hydrochlorothiazide termasuk kombinasi bagi mengemaskini sisip bungkusan dan risalah maklumat ubat untuk pengguna (RiMUP) dengan maklumat keselamatan berkaitan *non-melanoma skin cancer*.

PELAKSANAAN

- 3.1 Oleh itu arahan – arahan berikut perlu dipatuhi untuk semua produk yang mengandungi hydrochlorothiazide termasuk kombinasi seperti berikut:-

3.1.1 Sisip bungkus

Pada bagian *Warnings and Precautions*:

Non-melanoma skin cancer

An increased risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) [basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)] with increasing cumulative dose of hydrochlorothiazide (HCTZ) exposure has been observed in two epidemiological studies based on the Danish National Cancer Registry. Photosensitizing actions of HCTZ could act as a possible mechanism for NMSC.

Patients taking HCTZ should be informed of the risk of NMSC and advised to regularly check their skin for any new lesions and promptly report any suspicious skin lesions. Possible preventive measures such as limited exposure to sunlight and UV rays and, in case of exposure, adequate protection should be advised to the patients in order to minimize the risk of skin cancer. Suspicious skin lesions should be promptly examined potentially including histological examinations of biopsies. The use of HCTZ may also need to be reconsidered in patients who have experienced previous NMSC.

Pada bagian *Adverse Effects/Undesirable Effects*:

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Frequency 'not known': Non-melanoma skin cancer (Basal cell carcinoma and Squamous cell carcinoma)

Description of selected adverse reactions

Non-melanoma skin cancer: Based on available data from epidemiological studies, cumulative dose-dependent association between HCTZ and NMSC has been observed.

Pada bagian *Pharmacodynamic*:

Non-melanoma skin cancer: Based on available data from epidemiological studies, cumulative dose-dependent association between HCTZ and NMSC has been observed. One study included a population comprised of 71,533 cases of BCC and of 8,629 cases of SCC matched to 1,430,833 and 172,462 population controls, respectively. High HCTZ use ($\geq 50,000$ mg cumulative) was associated with an adjusted OR of 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) for BCC and 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) for SCC. A clear cumulative dose response relationship was observed for both BCC and SCC. Another study showed a possible association between lip cancer (SCC) and exposure to HCTZ: 633 cases of lip-cancer were matched with

63,067 population controls, using a risk-set sampling strategy. A cumulative dose-response relationship was demonstrated with an adjusted OR 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) increasing to OR 3.9 (3.0-4.9) for high use (~25,000 mg) and OR 7.7 (5.7-10.5) for the highest cumulative dose (~100,000 mg).

3.1.2 Risalah Maklumat Ubat Untuk Pengguna (RiMUP)

Pada bahagian *Before you start to use it:*

Inform your healthcare providers before taking [product name] if you have had skin cancer or if you develop an unexpected skin lesion during the treatment. Treatment with hydrochlorothiazide, particularly long term use with high doses, may increase the risk of some types of skin and lip cancer (non-melanoma skin cancer). Protect your skin from sun exposure and UV rays while taking [product name].

Pada bahagian *Side Effects:*

Frequency 'not known': Skin and lip cancer (Non-melanoma skin cancer)

4. Tarikh pelaksanaan keperluan mengemaskini maklumat berkenaan pada semua produk yang mengandungi hydrochlorothiazide termasuk kombinasi bagi:

(a) Permohonan baru dan produk yang sedang dalam proses penilaian : **1 Ogos 2019**

(b) Produk berdaftar : **1 Februari 2020.**

5. Permohonan pindaan pada sisip bungkusan dan RiMUP bagi produk berdaftar perlu dikemukakan sebagai permohonan variasi.

6. Tarikh kuat kuasa arahan ini ialah mulai **1 Ogos 2019.**

“BERKHIDMAT UNTUK NEGARA”



(DR. RAMLI BIN ZAINAL) RPh. 1045

Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia

AAG/nb/PPP/NPRA/100719

- s.k.
1. Pengarah
Bahagian Regulatori Farmasi Negara
Kementerian Kesihatan Malaysia
 2. Pengarah
Bahagian Amalan dan Perkembangan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
 3. Pengarah
Bahagian Penguatkuasaan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia